Die Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer mittels Radiochrom (Cr 51) bei Patienten mit malignen Tumoren

von

Harald Drexel

aus Rosenheim/Obb.

1963 Erlangen

1963 Nr 00

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Die Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer mittels Radiochrom (Cr^{51}) bei Patienten mit malignen Tumoren

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Harald Drexel
Rosenheim/Obb.
1963

Dekan: Prof. Dr. A. W i n d o r f e r

Referent: Prof. Dr. N. H e n n i n g

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1963

E i n l e i t u n g

Die Frage nach der Lebensdauer der roten Blutkörperchen blieb lange Zeit unbeantwortet. Marfels und Moleshott unternahmen 1856 erstmalig Versuche, die Dauer des Aufenthaltes der roten Blutzellen im Säugetierkreislauf durch Transfusion von fremden kernhaltigen Zellen zu bestimmen.

Später entwickelten sich zur Untersuchung des Fragenkomplexes zwei Richtungen. Während man bei der einen durch Verfolgen des Blutfarbstoffes indirekt auf die Lebensspanne der Erythrozyten schloß (Brugsch u. Retzlaff; Eppinger u. Charnas; Heilmeyer u. Oetzel), basierten die Aussagen der zweiten Gruppe auf Methoden der direkten oder indirekten Kennzeichnung einer größeren Anzahl von roten Blutkörperchen. Dadurch war es möglich, die Blutzellen im Kreislauf bis zu ihrer Zerstörung zu beobachten. Die Identifizierung erfolgte morphologisch (Ovalozyten, kernhaltige Zellen) oder serologisch durch die Differentialagglutination nach Ashby.

Das Prinzip der Ashby-Technik beruht auf der Übertragung von kompatiblen, jedoch gruppendifferenten Blutkörperchen auf einen Empfänger und der Beobachtung dieser Zellen bis zu ihrem Verschwinden aus dem Kreislauf. Man transfundiert z.B. einem Menschen mit der Blutgruppe A Erythrozyten der Gruppe O. Im Kreislauf erfolgt eine

gleichmäßige Durchmischung beider Blutkörperchensorten. Entnimmt man eine Blutprobe und setzt ihr im Reagenzglas Anti-A-Serum zu, so werden die Blutkörperchen des Empfängers selektiv agglutiniert, während die transfundierten Testerythrozyten unbehelligt bleiben. In einer Zählkammer wird deren Zahl bestimmt. Fortlaufende Zählungen der nicht agglutinablen Blutkörperchen im Ashby-Versuch ergeben, daß die Zahl der Testerythrozyten von Tag zu Tag kontinuierlich abnimmt, analog ihrer Altersschichtung. Unter physiologischen Bedingungen ergibt sich eine linear abfallende Kurve, die nach 120 Tagen die Nullinie erreicht (Abb.1).

Dacie und Mollison, Schlegel und Böttner und andere standardisierten die Differentialagglutinations-Methode, bauten sie aus und verwendeten sie in größerem Umfang. Obwohl sich die Methode zur Klärung gewisser hämatologischer Probleme als sehr brauchbar erwies, erlaubte sie jedoch nur die Untersuchung der Aufenthaltsdauer von Donatorzellen innerhalb eines zweiten Individuums. Kenntnisse über das Verhalten von Eigenerythrozyten waren auf diesem Wege nicht zu erreichen.

Eine neue Ära begann mit der Einführung der Radioisotope als neuartigem Hilfsmittel. Die Verwendung von Isotopen als Leitsubstanz zur Markierung von Eigenerythrozyten erschloß neue Möglichkeiten, der Klärung noch offener Fragen der Hämolyse unter normalen und pathologischen Bedingungen näher zu kommen.

Die Kennzeichnung von Erythrozyten durch Isotope warf einige Probleme auf, die die Verwendung einer Reihe von Nukliden von vornherein ausschlossen. Das Isotop darf in keiner Weise die Lebensfunktionen der Zelle verändern oder schädigen, es muß für einen längeren Zeitraum eine genügend hohe Impulsrate liefern, ohne jedoch den Patienten einer unzulässigen Strahlenbelastung auszusetzen. Die Halbwertszeit des radioaktiven Zerfalls darf wegen der Untersuchungsdauer nicht zu kurz sein. Auch muß die chemische Bindung an die Zelle so fest sein, daß sie möglichst während der ganzen Lebenszeit des Blutkörperchens anhält. Bei der Auswahl der Radioisotope muß berücksichtigt werden, daß der Zellstoffwechsel einer intakten Zelle ständige Abbau- und Aufbauleistungen bedingt. Ein Nuklid, das in irgendeiner Weise an den Austauschvorgängen der Zelle beteiligt ist, wird also nicht die Lebensdauer der Zelle anzeigen, sondern nur die Zeitdauer seines Umsatzes mit ihr. Schließlich soll das Isotop eines solchen Elements gewählt werden, das nach der Zellzerstörung nicht reutilisiert, d.h. beim Aufbau von neuen Erythrozyten nicht wieder eingebaut werden kann.

Erste Versuche der Markierung tierischer und menschlicher Erythrozyten wurden 1942 von v.Hevesy mit radioaktivem Phosphop (P^{32}) unternommen. Hier erschwerte jedoch der rasche Umsatz die Messungen sehr. So verlieren z.B. die Erythrozyten innerhalb von 10 Minuten etwa 1% des eingebauten Radiophosphors.

Weitere Untersuchungen mit den Eisenisotopen Fe^{55} bzw. Fe^{59} folgten von verschiedenen Autoren (Ross u. Chapin; Ross, Finch, Peacock u. Samons; Gibson, Peacock, Evans, Sack u. Aub). Bei der Markierung von Blutzellen mit Fe^{55} treten einige Schwierigkeiten auf. Normalerweise werden 80-90% des Eisenisotops innerhalb von 6-10 Tagen in die roten Blutkörperchen eingebaut. Die Erythrozytenaktivität bleibt bis zur Erreichung der physiologischen Altersgrenze der markierten Blutzellen konstant, nach etwa 100 Tagen sinkt jedoch die Aktivität infolge des Abbaues der gealterten Erythrozyten nur geringgradig ab, da das freigesetzte Hämoglobineisen im Knochenmark fast quantitativ wieder für die Blutneubildung verwandt wird. Das nicht reutilisierte Eisen lagert sich in Ferritin- oder Hämosiderinform in die Depotorgane ein, aus denen es bei entsprechendem Bedarf mobilisiert wird. Durch diese Tatsache sind schwierige mathematische Korrekturen notwendig.

Weitere Methoden unter Verwendung von N^{15}-Glykokoll, C^{14}, P^{32}-Diisopropylfluorophophat und anderen Nukliden wurden ausgearbeitet, welche jedoch in dieser oder jener Hinsicht ähnliche Nachteile aufweisen. Zum Beispiel erlauben die benutzten Beta-Strahler mit geringer Reichweite der emittierten Strahlung nur in vitro-Messungen, jedoch keine direkten Messungen am Patienten. Der Nachweis von N^{15} erfordert andrerseits einen Massenspektrographen, wodurch die Messungen wesentlich aufwendi-

ger werden. V.Hevesy bezeichnet auf Grund theoretischer Überlegungen die C^{14}-Methode als das beste Verfahren zur Ermittlung der Lebensdauer roter Blutkörperchen. Daß die Methode kaum klinische Anwendung findet, ist dem zuzuschreiben, daß man in der Klinik ungern langlebige Isotope verwendet (C^{14} hat eine Halbwertszeit von über 5000 Jahren!) (London, Shemin, West u. Ritterberg; Moore; Ross; Ebaugh, Emerson u. Ross).

Auf Grund der verschiedenen Untersuchungsergebnisse kann heute für die normale Erythrozytenlebensdauer der Wert von etwa 120 Tagen als gesichert angenommen werden. Offen blieb jedoch die Frage nach einer klinisch auch an einer größeren Patientengruppe anwendbaren aussagefähigen Meßmethode.

1950 hatten Gray und Sterling gezeigt, daß eine feste Bindung zwischen dem 6-wertigen Natrium-Cr-^{51}-Chromat und den roten Blutkörperchen in vitro mit großer Schnelligkeit und ohne Nachteil für die behandelte Zelle eintritt. Sie fanden, daß das Isotop $Na_2Cr^{51}O_4$ in der anionischen Form vorwiegend von den Erythrozyten, und zwar nach Durchdringung der Zellmembran hauptsächlich vom Globinanteil des Hämoglobins, aufgenommen wird. Das kationische 3-wertige $Cr^{51}Cl_3$ dagegen wird fest an die Plasmaproteine gebunden. Daraus leiteten die Autoren Methoden zur Bestimmung des Blut- und Plasmavolumens ab.

Unter Zugrundelegung der Versuche von Gray und Sterling entwickelten 1953 Ebaugh, Emerson und Ross, sowie

Necheless, Weinstein und Le Roy eine Methode zur quantitativen Messung der Hämolyserate, sowie zur Berechnung der Erythrozytenlebensdauer in klinischen Fällen. Die Ergebnisse von Gray und Sterling ließen zunächst vermuten, daß die Radiochrom-Methode nicht zum Studium der Blutkörperchenlebensspanne benutzt werden könne. Das Cr^{51} verschwindet nämlich schneller aus dem Kreislauf, als es der Zerstörungsrate der Zellen, wie sie durch die Differentialagglutination oder andere Isotopenmethoden gefunden wurde, entsprechen würde. Die Verschwindekurve der Aktivität ist in diesem Falle exponentiell, was durch eine Elution oder Auswaschung von Chrom aus der Zelle als physikalisch-chemisches Phänomen erklärt wird. Die Elutionsrate wird als konstant angesehen; sie beträgt 0,8-1% der Leitsubstanz pro Tag (Weinstein u. Le Roy; Ebaugh, Emerson u. Ross; Read; Wolf u. Witte; Wolf u. Krönert). Fetale Erythrozyten zeigen mit 2,5% pro Tag eine deutlich höhere Elutionsrate (Sudermann, White u. Israels).

Da man bei der Radiochromierung also nicht die tatsächliche Lebenszeit der markierten Zellpopulation, sondern einen relativen Wert erhält, werden die Ausdrücke "scheinbare Überlebenszeit" oder "scheinbare Halblebenszeit" verwendet. Der Wert für die scheinbare Überlebenszeit im Normalfall beträgt im Durchschnitt 30 Tage. Wegen der Linearität der Ashby-Kurven läßt sich die Formel $120 \cdot \frac{T/2}{30}$ zur Umrechnung der Chromwerte in Ashbywerte verwenden. Dies ist aus Gründen der Anschaulichkeit möglich, beinhaltet aber die

Vortäuschung einer nicht vorhandenen Übereinstimmung.

Die Radiochrom-Methode wurde von verschiedenen Autoren ausgebaut und neben der Diagnostik hämolytischer Krankheiten auch bei anderen Krankheitsbildern angewandt, die auf eine Beziehung zur Erythropoese und zum Umsatz der roten Blutkörperchen schließen lassen. Über die Ergebnisse bei hämolytischen Systemerkrankungen berichten Nathan und Berlin; Whitelaw, Evelyn, Solvonek und Tang; Desforges, Ross und Moloney; Wolf und Witte. Bei malignen Tumoren Greenfield, Godfrey und Price; Belcher; Ehrenstein; Johnston; Wolf und Witte; Wolf, Witte und Kleyensteiber. Befunde bei Erkrankungen von Leber und Nieren beschrieben Schmidt, Keiderling und Lee. Die Verhältnisse bei zytostatischer Behandlung untersuchten Kleyensteiber, Wolf und Witte.

Nach diesem Überblick über die verschiedenen vorliegenden Arbeiten sind die eigenen Ergebnisse der Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer bei malignen Tumoren darzustellen.

M e t h o d i k

A. Physikalisch-meßtechnische Grundlagen

Bei einer Kernladungszahl von 24 beträgt die Massenzahl des ausschließlich zur Anwendung gelangten Chromisotops Cr^{51} 51. Die Halbwertszeit, d.h. die Zeit, in welcher die Aktivität eines Präparates auf die Hälfte des Ausgangswertes abgefallen ist, beläuft sich auf 27,8 Tage. Der radioaktive Zerfall erfolgt vorwiegend durch K-Elektroneneinfang; 10% der Gesamtenergie wird dabei in Form einer Gamma-Strahlung von 325 keV emittiert, welche mit dem Szintillationszähler sowohl die in vitro- als auch die in vivo-Messung erlaubt.

Der Szintillationszähler ist der wichtigste Detektor für Gammastrahlungsmessungen, besonders im medizinischen Bereich. Sein Grundprinzip kann stark vereinfacht folgendermaßen dargestellt werden: Bei der Absorption energiereicher Strahlen in Kristallphosphoren und gewissen organischen Verbindungen (z.B. Naphthalin, Anthrazen) entstehen Lichtblitze, die eine Photokathode in elektrische Impulse umwandelt, welche dann durch einen Sekundärelektronenvervielfacher verstärkt werden. Die besondere Bedeutung des Gerätes für die klinische Diagnostik liegt darin, daß es für fast alle Meßaufgaben nur sehr niedrige Tracerdosen erfordert, d.h. geringste Mengen radioaktiven Materials, dessen Schicksal im Organismus verfolgt werden soll.

Wegen der hohen spezifischen Aktivität (d.h. möglichst hoher Strahlungsintensität pro Gewichtseinheit) von 15-20 Curie/g der verwendeten Leitsubstanz ("Rachromate" *), ist die Chromierung in relativ kurzer Zeit und ohne erkennbare Schädigung der Erythrozytenfunktionen möglich. Der Verlust der Aktivität aus den chromierten Zellen ist gering und konstant. Nach dem Zelluntergang wird das Cr^{51} nicht reutilisiert und es wird - zumindest für eine gewisse Zeit - am Ort der Zerstörung der Blutzellen festgehalten, um dann vorwiegend durch die Nieren ausgeschieden zu werden. Die Dosierung lag bei sämtlichen Versuchen bei 60 Mikrocurie, wobei die maximal im Körper zulässige Menge 390 Mikrocurie (International Bureau of Standards) bzw. 600 Mikrocurie (International Commission of Radiological Protection) beträgt. Durch die gleichmäßige Verteilung der Tracerdosis im Organismus kommt es ohne selektive Speicherung zu keiner erhöhten lokalen Strahlenbelastung. Die Gesamtbelastung des Patienten entspricht weniger als 1/6 bzw. 1/10 der maximal erlaubten Höchstdosis.

40 ml Blut werden aus der Vene entnommen und 10 ml ACD-Stabilisator sowie die Isotopendosis zugesetzt. Das Gemisch wird bei 37°C unter gelegentlichem, vorsichtigen Schütteln 45 Minuten inkubiert. Durch den Zusatz von ACD-Stabilisator wird wegen des leicht sauren Milieus ein etwas besserer Chromierungseffekt erzielt (Weinstein u. Le Roy).

---

*) ABBOTT LABORATORIES
Radio-Pharmaceuticals
North Chicago, Oak Ridge

80-95% der Aktivität werden während der Inkubation bei 37°C aufgenommen.

24 Stunden nach der Reinjektion der markierten Eigenerythrozyten wird mit einer heparinisierten Spritze die erste Probe entnommen, der weiter 6-8 Entnahmen in 2-4 tägigem Abstand folgen. 1,0 bzw. 2,0 ml werden in ein Fiolax-Röhrchen abpipettiert. Die Aktivität der Proben wird nach Abschluß der Entnahmen gemeinsam im Bohrlochkristall (FH 421 *) mit 5 cm dicker Bleiabschirmung gemessen. Korrekturen für den physikalischen Zerfall und die stets schwankende Empfindlichkeit der Meßanordnung sind bei der gleichzeitigen Messung nicht nötig. Die Zählung und Anzeige der vom Bohrlochkristall ausgesandten Impulse besorgt das Strahlungsmeßgerät FH 49 *).

B. Auswerte-Verfahren

Die Auswertung der erhaltenen Aktivitätsraten erfolgt graphisch: Auf der Abszisse trägt man die Zeit nach Chromierung linear, auf der Ordinate die gemessene Impulszahl in logarithmischem Maßstab auf. Aus der Steilheit der den Meßpunkten entsprechenden Geraden folgt T/2 (Abb.2).

Zur Überprüfung der durch die graphische Darstellung gefundenen Werte von T/2 und zur Sicherung des Ergebnisses bei größerer Streubreite der Einzelwerte wurde eine numeri-

---

*) Fa. Frieseke u. Hoepfner,
Erlangen-Bruck

sche Berechnung unter Verwendung einer von Wolf und Witte angegebenen Formel ausgeführt:

$$m = \frac{\sum x_i \log y_i - \frac{(\sum x_i)(\sum \log y_i)}{N}}{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{N}}$$

$$T/2 = \frac{0{,}693}{m \cdot 2{,}303}$$

x = Zeit nach Reinfusion (in Tagen)

y = für den physikal. Zerfall korrigierte Impulszahlen

C. Untersuchte Patienten

Die Radiochromierung wurde an 83 Krebskranken, die zum größten Teil in stationärer klinischer Behandlung standen, vorgenommen. Das Alter der Untersuchten lag zwischen 19 und 84 Jahren; das Durchschnittsalter betrug 55,8 Jahre. Die Ergebnisse von 8 Patienten konnten aus äußeren Gründen nicht ausgewertet werden. In 63,8% der gesamten Fälle handelte es sich um Männer, beim Rest um weibliche Patienten. Die Probanden wurden zunächst ohne Berücksichtigung des Stadiums oder der Art des malignen Tumors ausgewählt. Bei der großen Inhomogenität des Materials wurde aber versucht, eine gewisse ätiologische Ordnung durch Einteilung in größere Gruppen zu schaffen.

Ausgewertet wurden 57 Carcinom- und 18 Sarkomfälle; im einzelnen:

Bronchial-Carcinom	:	16 Fälle
Oesophagus-Carcinom	:	8 Fälle
Mamma-Carcinom	:	6 Fälle
Rectum-Carcinom	:	5 Fälle
Lymphosarkom	:	5 Fälle
Melanoblastom	:	4 Fälle
Retothelsarkom	:	3 Fälle
übrige maligne Tumoren	:	28 Fälle

Die letzten 28 Untersuchungen fassen ein recht unterschiedliches Krankengut zusammen. Unter anderem handelt es sich um Fälle von Seminom, Neurosarkom, Hämangioendotheliom, Struma maligna, Chorionepitheliom, Hypernephrom, Magen- und Zungencarcinom.

Die Wirkung von Strahlen- bzw. zytostatischer Therapie oder der Einfluß des Fortschreitens der Erkrankung auf die Blutkörperchenlebensspanne wurde in 3 Fällen nachgeprüft. Ein 28-jähriger Patient (Melanoblastom), eine 56-jährige Patientin (Struma maligna), sowie ein 75-Jähriger (Oesophaguscarcinom) wurden im Abstand von 3, 2 bzw. 6 Monaten zum zweiten Mal chromiert. In der Zwischenzeit war eine Behandlung mit Röntgenstrahlen bzw. Zytostatika vorgenommen worden.

D. Versuche zur quantitativen Feststellung der Elutionsrate

Über einen Zeitraum von 25 Tagen nach der Radiochromierung wurde an 33 Patienten täglich die Gesamtaktivität

des ausgeschiedenen Urins bestimmt. Um für die Messungen einheitliche geometrische Verhältnisse zu schaffen, wurde als Meßvolumen 1000 ml gewählt. Betrug die ausgeschiedene Urinmenge a ml, so wurde für a $<$ 1000 eine entsprechende Menge Wasser zugesetzt. Für a $>$ 1000 wurden zur Aktivitätsbestimmung nur 1000 ml benutzt,und die ermittelte Impulsrate zur Berichtigung mit dem Faktor a/1000 multipliziert. Um die Ergebnisse untereinander vergleichen zu können, waren sie weiter für den radioaktiven Zerfall zu korrigieren. Wegen der statistischen Zerstreuung wurde jeweils der Mittelwert der 33 Patienten zur Berechnung und zur graphischen Darstellung benutzt (Abb. 8).

E r g e b n i s s e

Von den 83 untersuchten Fällen mußten acht wegen zu breiter Streuung der Einzelwerte oder wegen der aus äußeren Gründen zu kurzen Untersuchungsdauer unberücksichtigt bleiben. Der numerisch berechnete Mittelwert von T/2 beträgt bei den 75 verwertbaren Fällen 24,5 Tage. Legt man den von Wolf und Witte angegebenen Normalwert unseres Laboratoriums von 30 Tagen zugrunde, der den Werten anderer Autoren entspricht, so finden sich, wie in Abb.5 dargestellt, 34,7% der Fälle innerhalb des Normalbereiches (über 27 Tage). Eine mäßige Verkürzung (27-21 Tage) zeigt sich in 33,3% der Fälle, während 32,0% eine stärkere Verkürzung (unter 21 Tage) der relativen Erythrozytenlebenszeit aufweisen.

Die gute Übereinstimmung der numerisch berechneten Werte für T/2 mit den graphisch erhaltenen Werten ist aus Tabelle I ersichtlich.

Bei Unterteilung der malignen Tumoren in Carcinome (histologisch gesichert) - 57 Fälle - und in maligne mesenchymale Tumoren (18 Fälle) zeigt sich folgendes Bild (Abb.6):

Die relative Lebenszeit der Erythrozyten beträgt bei den untersuchten Carcinomen im Mittel 23,6 Tage gegenüber 25,1 Tagen bei den Sarkomen. In 35,1% der Carcinomfälle haben die Blutzörperchen eine normale relative Lebenszeit, in 33,4% eine mäßige und in 31,5% eine stärkere Veringerung von T/2. Bei den Sarkomfällen weisen 33,3% (= 6) normale, 27,8%

(= 5) eine mäßige Verkürzung und 38,9 (= 7) eine stärkere Verkürzung der Erythrozytenlebensspanne auf. Gliedert man die Carcinome bzw. in einzelne Untergruppen, so ergibt sich (Abb.7):

Bronchialcarcinom	16 Fälle	T/2 = 29,0
Oesophaguscarcinom	8 Fälle	T/2 = 25,1
Mammacarcinom	6 Fälle	T/2 = 20,6
Rectumcarcinom	5 Fälle	T/2 = 22,2
Melanoblastom	4 Fälle	T/2 = 23,1
Retothelsarkom	3 Fälle	T/2 = 31,9
Lymphosarkom	5 Fälle	T/2 = 25,0

Die mittlere Halblebenszeit der Erythrozyten der restlichen 28 untersuchten Patienten beträgt 21,7 Tage, wobei 10,7% (= 3) normale, 42,9% (= 12) mäßig verkürzte und 46,4% (= 3) stärker verkürzte Werte aufweisen.

Differenz zwischen num. und graph. bestimmter T/2 (in Tagen)	Zahl der Fälle (in %)
< 0,5	28,0
0,5 - 1,0	24,0
1,0 - 1,5	8,0
1,5 - 2,0	5,3
2,0 - 2,5	12,0
2,5 - 3,0	4,0
3,0 - 3,5	2,7
3,5 - 4,0	8,0
> 4,0	8,0

Tab.I. Vergleich der Werte für T/2 bei graphischer und numerischer Bestimmung.

An drei Probanden konnte die Untersuchung nach einer gewissen Zeit wiederholt werden. Bei einem 28-jährigen Melanom-Patienten ergab die erste Bestimmung den Wert von 25,7 Tagen; nach 3 Monaten war die relative Erythrozytenlebensdauer, wie in Abb. 4 dargestellt, auf 12,5 Tage abgesunken. Der Patient war wegen Melanommetastasen in der linken Axilla, die von einem Pigmentnævus des linken Schulterblattes ausgegangen waren, zur Klinikaufnahme gelangt. Die Blutsenkungsreaktion betrug bei der Erstuntersuchung 16/25 mm n.W., Blutbild und blutchemische Befunde lagen im Bereich der Norm. Röntgenaufnahmen ergaben keinen Anhalt für weitere Metastasen. Es wurden 7 mg Trenimon sowie 5200 r appliziert (in Einzeldosen von 200-300 r auf die linke Axilla). Bei der zweiten Untersuchung, 3 Monate später, fanden sich Wirbel- und Lungenmetastasen, die Blutsenkungsreaktion war auf 108/125 mm n.W. angestiegen. Es wurde erneut eine zytostatische Therapie begonnen, die jedoch nach einer Dosis von 2 mg Trenimon wegen zunehmender Anämie abgebrochen werden mußte. Im Sternalpunktat fanden sich Erythro- und Myelopoese nur gering verändert. Der Allgemeinzustand des Patienten hatte sich wesentlich verschlechtert (Gewichtsabnahme von 11 Kilogramm).

Bei einem 75-jährigen Oesophaguscarcinomkranken betrug T/2 bei der Erstuntersuchung 33,9 Tage. Der Patient hatte über zunehmende Schluckbeschwerden geklagt; nur noch die Aufnahme flüssiger oder breiiger Nahrung war möglich. Das Carcinom im unteren Drittel des Oesophagus umfaßte die-

sen beinahe zirkulär und es fanden sich sichere Stenosezeichen. Die Behandlung erfolgte mit einer Röntgenrotationsbestrahlung in Einzeldosen von 200 r, Gesamtdosis 6000 r. Die subjektiven Beschwerden besserten sich; objektiv war keine Passagebehinderung mehr nachweisbar. Die Blutkörperchensenkungsreaktion betrug jetzt 8/26 mm n.W.; das Differentialblutbild war normal, es bestand keine Anämie. Nach 6 Monaten war ein deutliches Tumorwachstum zu verzeichnen, jedoch ohne feststellbare Metastasen; BKS 23/40 mm n.W.; Blutbild unauffällig. Trotzdem war jetzt eine Verkürzung von T/2 auf 18,7 Tage (gegenüber 33,9 Tage festzustellen.

Die relative Blutkörperchenlebensspanne einer 56-jährigen Frau mit metastasierender Struma maligna zeigte sich bei Wiederholungsuntersuchung nach 8 Wochen kaum verändert: 17,6 Tage gegenüber 18,8 bei der ersten Chromierung. In den Lungen fanden sich beiderseits zahlreiche kleinfleckige Metastasen. Das Blutbild war normal. Die Kranke war bereits vor der ersten Chromierung mit insgesamt 40 Millicurie Jod^{131} behandelt worden. Später bildete sich ein massiver Pleuraerguß links aus mit Verdrängung der Mediastinalorgane. Punktion eines blutig-serösen Ergusses (Eiweißgehalt 4,8 g%, spez. Gewicht 1016). Bis zum Beginn der erneuten Cr^{51}-Untersuchung war die Patientin auf der linken Brustseite mit 3000r bestrahlt worden; auch hatte sie 4 mg Trenimon bekommen. Im Blutbild fand sich jetzt bei normaler Erythrozytenzahl eine leichte Leukozy-

tose mit Lymphopenie; sonstiges Differentialblutbild unauffällig. Der Zustand der Patientin hatte sich wesentlich verschlechtert.

An 33 Patienten wurde über einen Zeitraum von 25 Tagen die täglich im Urin erscheinende Aktivität bestimmt. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Reinjektion des Cr^{51}-markierten Blutes werden im Durchschnitt etwa 2 Mikrocurie, innerhalb der nächsten 24 Stunden ca. 1 Mikrocurie ausgeschieden. Das sind etwa 3,3 bzw. 1,7% der ursprünglich injizierten Dosis von 60 Mikrocurie. Dies ist für nicht in Kochsalz gewaschene Erythrozyten eine bekannte Erscheinung, die dem Grad der Utilisation des Isotops bei der Inkubierung entspricht. Vom dritten Tage an liegen die Aktivitätswerte deutlich tiefer und zwar liegt die Ausscheidung bei ca. 1% (= 0,6 Mikrocurie). Diese Ausscheidung verringert sich kontinuierlich so, daß am 23.Tage nur noch 50% der am dritten Tag ausgeschiedenen Aktivitätsmenge erscheint (Abb. 8).

Diskussion

Zur Aufdeckung feinerer Störungen des Erythrozytenumsatzes im Sinne einer vermehrten hämolytischen Komponente bei verschiedenen Krankheitsbildern erwies sich die Radiochrom-(Cr^{51})-Methode als geeignet. Sie ist anderen Methoden zur Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer aus verschiedenen Gründen, hauptsächlich wegen der Möglichkeit der Autotransfusion und der biologisch günstigen Eigenschaften des Isotops überlegen.

Ein Vergleich der Zell-Lebenszeit, bestimmt durch die Differentialagglutinations- bzw. die Cr^{51}-Methode, ergibt bei letzterer einen niedrigeren Wert. Diese Erscheinung soll kurz besprochen werden.

Das Verschwinden des Cr^{51} aus den roten Blutkörperchen gesunder Personen ist eine Funktion der Zeit, abhängig von der Zerstörung der Zellen einerseits, einem physikalisch-chemischen Verlust ("Elution") andrerseits. Der Zeitpunkt, zu dem die halbe Ausgangsaktivität verschwunden ist, unterliegt individuellen Schwankungen; er findet sich im Mittel bei 29,7 Tagen. Der Normalbereich liegt zwischen 27 und 33 Tagen (Wolf u. Witte). Diese Zeit ist wesentlich kürzer als jene, wie sie mit der Ashby-Technik oder anderen Isotopenmethoden erhalten wird. Dort erhält man die Verschwinderate einer bestimmten Zellpopulation mit normaler Altersverteilung. Die genannten Techniken ergeben trotz individueller Variation bei linearem Abfall eine "Halbver-

schwindezeit" von 55-70 Tagen. Wegen der bestehenden Elution von Cr^{51} ist aber die Verschwindekurve in diesem Falle nicht linear, sondern exponentiell. Man bedient sich daher der Ausdrücke "scheinbare Überlebenszeit" oder "scheinbare Halblebenszeit". Die Cr^{51}-Elution beträgt in Normalfällen etwa 1% pro Tag, daraus folgt eine "Halbwertzeit der Elution" von 75-80 Tagen. Nimmt man für eine typische Ashby-Kurve einen zusätzlichen Verlust (hier agglutinierter Zellen) von angenähert 7% pro Woche an, so wird die tatsächliche Lebenszeit von 120 Tagen reduziert und die lineare Kurve in eine exponentielle transformiert, so daß eine Halblebenszeit von 30 Tagen resultiert (Weinstein u. Le Roy; Ebaugh, Emerson u. Ross). Untersuchungen über das Verhältnis der Elutionsrate in vivo und in vitro sind beschrieben (Sudermann; Wolf u. Krönert), führten jedoch noch nicht zur abschließenden Klärung. Offenbar ist der Verlust von Cr^{51} aus seiner Globinbindung ein physikalisch-chemisches Phänomen, abhängig von Umgebungsfaktoren der Erythrozyten.

Eine Möglichkeit zu quantitativen Beobachtungen über die Elution schien die Messung der täglich im Urin ausgeschiedenen Aktivität zu sein. Wenn man von der Annahme ausgeht, die hämolysierten Blutzellen würden - zumindest für eine gewisse Zeit - an der Stelle ihres Zerfalls festgehalten, so müßte die tägliche Urinaktivität dem durch die Elution, unabhängig vom Zerfall der Blutkörperchen, frei werdenden Anteil des Isotops entsprechen.

Unsere Versuche an 33 Patienten innerhalb der ersten 25 Tage nach der Reinfusion markierter Eigenblutzellen ergaben in den ersten 48 Stunden nach Injektion eine erhebliche Aktivitätsausscheidung von durchschnittlich 3 Mikrocurie; das ist etwa 5% der injizierten Dosis und entspricht etwa der bei der Inkubierung von den Erythrozyten nicht gebundenen Cr^{51}-Menge. In den folgenden Tagen liegen die Aktivitätswerte deutlich tiefer und fallen weiterhin derart ab, daß die Ausscheidung am 23.Tag nach der Chromierung noch 50% der am 3.Tag ausgeschiedenen Mengen beträgt. Wenn man annimmt, die Elutionsrate wäre konstant (0,8-1,0% der Leitsubstanz pro Tag), so müßte die Kurve der Impulse pro Minute aus den Urinmessungen (Abb.8) mit der Kurve der Impulsrate aus der Blutmessung (Abb. 1 u.2) übereinstimmen. Für die untersuchte Personengruppe erhält man aus den Blutuntersuchungen eine relative Halblebenszeit von durchschnittlich 24,8 Tagen, aus den Urinuntersuchungen von etwa 23 Tagen. Man könnte deshalb die relative Halblebenszeit sowohl aus der Blutmessung als auch aus der Urinmessung bestimmen. Es läßt sich somit aus der Urinaktivitätsbestimmung keine quantitative Aussage über die Elution machen,sondern nur über die Blutkörperchenhalblebenszeit, analog der Blutaktivitätsmessung.

Nach den Untersuchungen von Miescher, Berger, Gilardi und Hegglin besteht keine Abhängigkeit der Erythrozytenlebensdauer vom Lebensalter des Patienten. Dieser Befund ist von praktischer Bedeutung. Verkürzte Werte für T/2 stellen

demnach immer einen pathologischen Befund dar, unabhängig vom Alter des Patienten.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit zeigt sich in 65,3% der untersuchten Malignompatienten eine Verminderung der Erythrozytenlebensspanne, wobei sich Sarkome von Carcinomen hinsichtlich des Ausmaßes und der Häufigkeit einer Verkürzung nicht wesentlich unterscheiden (Abb.6). Auffallend ist der Normalwert von 29 Tagen bei den untersuchten 16 Fällen von Bronchialcarcinomen. 11 Werte liegen innerhalb des Normbereiches, während nur 5 leichte Verkürzungen zeigen. Der Tiefstwert beträgt 21,3 Tage. Die stärkste Verkürzung von T/2 innerhalb der verschiedenen Lokalisationsformen zeigen die 6 Fälle von Mammacarcinomen, die sämtlich unter der Normgrenze liegen. Der tiefste Wert beträgt 15,4 Tage. 4 von 7 Oesophaguscarcinomen weisen Verkürzungen von T/2 auf. Von 5 Rectumcarcinomfällen findet sich nur einer innerhalb des Normbereiches. Der Vergleich der Mittelwerte der anderen Gruppen zeigt keine wesentlichen Unterschiede, wobei aber auch wegen der großen Inhomogenität des Materials eine weitere Aufschlüsselung nicht angebracht ist.

Mit fortschreitendem Tumorwachstum oder auf Grund zytostatischer bzw. Bestrahlungstherapie kann eine zunehmende Verkürzung der Erythrozytenlebensspanne beobachtet werden. Das konnte an zwei Fällen, die zweimal in Abständen chromiert wurden, aufgezeigt werden: Bei einem 28-jährigen Patienten mit Melanoblastom betrug T/2 bei der ersten Un-

tersuchung 25,7 Tage, 12,5 nach 3 Monaten. Ein 75-jähriger Oesophaguscarcinomträger hatte den Wert von 33,9 Tagen; nach 6 Monaten nur noch 18,7. Bei einer ebenfalls zweimal untersuchten Patientin mit metastasierender Struma maligna veränderte sich dagegen die Blutkörperchenlebensspanne kaum; sie war allerdings schon anfangs mit T/2 von 18 Tagen erheblich verkürzt. Die Zweituntersuchung erfolgte nach acht Wochen. In der Zwischenzeit war die Kranke sowohl mit Zytostatika (4 mg Ternimon) behandelt als auch mit 3000 r bestrahlt worden. Außerdem war ein Fortschreiten des Tumorwachstums und eine weitere Metastasierung zu beobachten. Die beiden anderen Malignompatienten waren im Intervall mit 5200 r bzw. 6000 r bestrahlt worden. Das Differentialblutbild zeigte in allen Fällen nichts Auffälliges, so daß es mit den üblichen hämatologischen Untersuchungsmethoden nicht möglich war, die bei der Radiochromierung deutliche Störung der Erythrozyteneigenschaften im peripheren Blut zu erfassen. Dieses Verhalten entspricht dem an einem größeren Material erhobenen Befund, daß eine verkürzte Erythrozytenlebensspanne bei zytostatisch Behandelten häufiger anzutreffen ist als beim übrigen Patientengut mit malignen Erkrankungen (Wolf, Kleyensteiber u. Witte; Kleyensteiber, Wolf u. Witte).

In der Literatur finden sich nur wenig Vergleichszahlen. Außer bei Versuchen an Tieren mit Impftumoren (Greenfield, Godfrey u. Price; Belcher; Ehrenstein) berich-

ten Sheets, Hamilton, De Gowin und Janney über eine Verkürzung der Lebensspanne transfundierter Blutkörperchen bei 5 Fällen von Carcinomatose. Hyman und Harvey fanden mittels der Ashby-Technik bei der Untersuchung von 13 Fällen mit malignen Tumoren bei 12 Patienten eine deutliche Verminderung der Erythrozytenlebenszeit. Miller, Chodos, Emerson und Ross beschrieben eine vermehrte Zellzerstörung bei 7 von 12 Krebspatienten. Radiochrom verwandte Johnston, der bei 3 von 10 Fällen eine Verkürzung der Blutkörperchenlebenszeit fand.

Die Ursache der verkürzten Lebensspanne der Erythrozyten und der Mechanismus des gesteigerten Erythrozytenabbaues sind im wesentlichen unbekannt. Weil und Gross berichten, daß Extrakte von Turmorgewebe Erythrozyten in vitro hämolysierten. Jedoch ist der Coombs-Test nicht in der Lage, irgendeinen Antikörpermechanismus, der bei der vermehrten Zellzerstörung eine Rolle spielen könnte, aufzudecken (Hyman; Miller). Ein korpuskulärer Defekt läßt sich durch die homologe Übertragung chromierter Blutzellen von Carcinomträgern auf Gesunde bzw. von Gesunden auf Kranke ausschließen. In ersterem Falle zeigen sich nämlich keine Abnormitäten, in letzterem jedoch deutliche Verkürzungen der Lebensspanne. Diese Experimente von Hyman sprechen für die Annahme eines hämolytischen Plasmafaktors beim Krebskranken. Eine Spezifität dieses Faktors liegt aber nicht vor, da ein gesteigerter Erythrozytenabbau auch bei einer Anzahl anderer chronischer Erkrankungen von Le-

ber, Niere, Lunge und Gelenken beschrieben wurde (Chaplin u. Mollison; Keiderling, Schmidt u. Lee; Hollingworth; Jones, Weinstein, Ettinger u. Chapps; Wolf u. Witte). Die vorläufige Schlußfolgerung aus diesen Ergebnissen der Literatur und den eigenen Befunden ist, daß die verkürzte Erythrozytenlebensspanne von Geschwulstträgern eher plasmatischen als korpuskulären Ursprungs ist. Eine weitere Aufklärung und eine Abgrenzung gegen andere Krankheitsgruppen ist notwendig.

Zusammenfassung

1.) Die verschiedenen Möglichkeiten zur Bestimmung der Erythrozytenlebensspanne werden besprochen, wobei besonders auf den Unterschied zwischen der Differentialagglutionsmethode nach Ashby und der Radiochromierung eingegangen wird. Die Chrom-51-Markierung erlaubt als derzeit einzige Methode die Bestimmung der "scheinbaren Halblebenszeit" von Eigenerythrozyten im Kreislauf des Untersuchten.

2.) Das methodische Vorgehen bei der Radiochromierung wird geschildert, ebenso die graphische und numerische Auswertung der erhaltenen Aktivitätsrate.

3.) Die Untersuchung an 75 Krebspatienten ergibt einen numerisch berechneten Mittelwert der Erythrozytenhalblebensdauer von 24,5 Tagen. 34,7% der Fälle liegen innerhalb des Normbereiches (T/2 $>$ 27 Tage), 33,3% zeigen eine mäßige (27-21 Tage) und 32,0% eine stärkere Verkürzung (T/2 $<$ 21 Tage) der Blutzellenlebenszeit. Bei der Trennung in Carcinome und Sarkome ergibt sich eine T/2 von 23,6 Tagen für die Carcinome (35,1% innerhalb der Norm, 33,4% mäßig, 31,5% stärker verkürzt) und von 25,1 Tagen bei den Sarkomen (mäßige Verminderung von T/2 bei 27,8% der Fälle, stärkere bei 38,9%).

Nach Strahlen- bzw. Zytostatikatherapie wurden drei Patienten erneut getestet. Bei der zweiten Untersuchung ergaben sich in zwei Fällen wesentlich kürzere Werte, während der dritte, bereits anfangs deutlich pathologische Fall (T/2 18 Tage) keine weitere Verkürzung aufwies.

4.) Die Zusammenhänge zwischen der sog. Elution des Nuklids aus den Blutzellen und der scheinbaren Halblebenszeit werden diskutiert. Untersucht wird dabei an Hand der Ergebnisse von 33 Probanden die Möglichkeit zur quantitativen Erfassung durch Bestimmung der täglich im Harn erscheinenden Aktivität. Die Urinausscheidung entspricht jedoch T/2, nicht der Auswaschung des Leitisotops aus erhaltenen Blutzellen.

5.) Abschließend wird unter Berücksichtigung der neueren Literatur auf die Ursache der verkürzten Blutkörperchenlebensspanne bei Krebskranken eingegangen.

Literaturverzeichnis

Albert,S.N., W.A.Spencer, J.Shibuya, C.S.Coacley and J.R.Thistlethwaite	Observations on Fluktuations in Blood Volume as Determined with Radioactive Isotopes. Anesth.and Analg.36 (1957):54.
Amatuzio,D.S. and R.L. Evans	Isotope Curves in Red Blood Cell Studies. Nature 171 (1953): 797.
Ashby, W.A.	Span of the Life of the Red Blood Cell, A Resumé. Blood 3 (1948): 486.
Bale,W.F., C.L.Yuile, L.de la Vergne, L.L.Miller and G.H.Whipple	Hemoglobin Labeled by Radioactive Lysine; Erythrocyte Life Cycle. J.exp.Med.90 (1958): 206.
Belcher, E.H.	Radioactive Tracer Studies of Red Cell Survival in Tumor Bearing Rats. Sdbd.Strahlentherapie 38 (1958): 206.
Birkeland, S.	A Method for Quantitative Evaluation of Red Cell Turnover in Humans. I.Normal Values. II.Clinical Application. Scand.J.Clin.Lab. Invest.10 (1958): 133.
Brugsch,Th. und K.Retzlaff	Blutzerfall, Galle und Urobilin. Zschr.exper. Pathologie und Ther.11 (1911): 508.
Chaplin,H.Jr. and Mollison, P.L.	Red Cell Life Span in Nephritis and in Hepatic Cirrhosis. Clin. Sc. 12 (1953): 351.
Cooper,M.,F.Stroebel and Ch.A.Owen jr.	Radiochromium (Cr^{51}) in Hematology. Med.Clin.North America 40 (1956): 1025.
Desforges,J.F., J.D. Ross and W.C.Moloney	Mechanism of Anemia in Leukemia and Malignant Lymphoma. Amer.J.Med.28 (1960): 69.
Ebaugh,F.G.jr., C.P.Emerson and J. .Ross	The Use of Radioaktive Chromium 51 as an Erythrocyte Tagging Agent for the Red Cell Survival in vivo. J.Clin.Invest.32 (1953): 1260.

Finch,C.A., C.E.Rath and R.C.Fluharty	Ironmetabolism.Erythrocyte Iron Turnover. J.Lab.clin.Med.34 (1949):1480.
Frank,H. and S.J.Gray	The Determination of Plasma Volume in Man with Radioactive Chromic Chloride. J.Clin.Invest.32 (1953): 991.
Gehrmann, G.	Untersuchungen mit radioaktivem Chrom bei hämolytischen Anämien. Dtsch.med.Wschr.1960: 1097.
Gitter,A. und L.Heilmeyer	Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen. Jena 1960.
Gray,S.J.and K.Sterling	Tagging of Red Cells and Plasma Proteins with Radioactive Chromium. J.Clin.Invest.28 (1950): 1604.
Gray,S.J. and H.Frank	The Simultaneous Determination of the Red Cell Mass and Plasmavolume in Man with Radioactive Sodium Chromate and Chromic Chloride. J.Clin.Invest.32 (1953):1000.
Greenfield,R.E., J.E. Godfrey and V.E.Price	Studies of the Anemia of Tumour-bearing Animals. I.Distribution of Radioiron Following the Injection of Labelled Erythrocytes. J.Nat.Cancer Inst.21 (1958): 641.
Gross, L.	Hemolytic Action of Mouse Mammary Carcinoma Filtrate on Mouse Erythrocytes in vivo. Proc.Soc.Exper. Biol. u.Med.65 (1947): 292.
	Destructive Action of Human Cancer Extracts on Red Blood Cells in vitro. Proc.Soc.Biol.u.Med. 70 (1949): 656.
Heilmeyer, L. und W.Oetzel	Blutfarbstoffwechselstudien. Dtsch.Arch.klin.Med.171 (1931):365.
v.Hevesy, G.	"Radioactive Indicators: Their Application in Biochemistry,Animal Physiologie and Pathology". New York 1948.
v.Hevesy, G.	Anwendung von Isotopen in der Klinik. Medizinisches Prisma 3 (1961).

Hollingworth, J.W.	Lifespan of Fetal Erythrocytes. J.Lab.Clin.Med. 45 (1955): 469.
Hughes-Jones, N.C.	The Interpretation of Measurements with Cr^{51}-labelled Red Cells. Clin. Sc. 15 (1956): 207.
Hyman,G.A., A.Gellhorn and J.L.Harvey	Studies on the Anamia of Disseminated Neoplastic Disease. II.Study of Liefespan of the Erythrocyte. Blood 11 (1956): 618.
Jandl,J.H., M.S.Greenberg, R.H.Yonemoto and W.B.Castle	Clinical Determination of the Sites of the Red Cell Destruction. Clin.Res.Proc. 3 (1955): 95.
Johnston, G.A.W.	Red Cell Life Span in Carcinomatosis. Med.J.Aust. 43 (I) (1956): 736.
Keiderling, W.	Eisenstoffwechsel Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Berlin 1961.
Keiderling,W., W.H.E. Schmidt und M.Lee	Untersuchungen über die Dynamik des Erythrozytenumsatzes mit Radioeisen (Fe^{59}) und Radiochrom (Cr^{51}). Sdbd.Strahlentherapie 33 (1956):24.
Kleyensteiber,G., E.Wolf und S.Witte	Untersuchungen zur Erythrozytenlebensdauer bei malignen Erkrankungen Verhandlungen des 8.Kongresses der europäischen Gesellschaft für Haematologie. Wien 1961. S.Karger, Basel, New York.
Korst, D.R., D.V.Clatanoff and R.F.Schilling	External Scintillation Counting over the Liver and Spleen after the Transfusion of Radioactive Erythrocytes. Clin.Res.Proc. 3 (1955): 195.
London,I.M., D.Shemin, R.West and D.Ritterberg	Heme Synthesis and Red Blood Cell Dynamics in Normal Human and in Subjects with Polycythemia Vera, Sicklecell Anemia and Pernicious Anemia. J.Biol.Chem. 179 (1949): 463.
Marfels u. Molleschott	zitiert nach Ashby,W.J. in Span of Life of Red Blood Cell. Blood 3 (1948): 486.

McCall,M.S. and S.Keller — An Abbreviated Method for Blood Volume Measurement Employing Radiochromium. J.Lab.Clin.Med. 55 (1960): 149.

Miescher,P., H.Berger, A.Gilardi und O.Hegglin — Die Lebensdauer von Cr^{51}-markierten Erythrozyten in verschiedenen Lebensaltern. Sdbd. Strahlentherapie 38 (1958):236.

Miller,A., R.B.Chodos, Ch.P.Emerson and J.F.Ross — Studies of the Anemia and Iron Metabolism in Cancer. J.Clin.Invest.35 (1956): 1248.

Mollison,P.L. and N.Veall — The Use of the Isotope Cr^{51} as a Label for Red Cells. Brit.J.Haemat. 1 (1955): 62.

Nathan,G.D. and N.I.Berlin — Studies of the Production and Life Span of Erythrocytes in Myeloid Metaplasia. Blood 14 (1959): 668.

Studies of the Rate of Production and Life Span of Erythrocytes in Acute Leukemia. Blood 14 (1959): 935.

Necheless,T.F., I.M. Weinstein and G.V. Le Roy — Radioactive Sodium Chromate For the Study of Survival of Red Blood Cells. I. The Effect of Radioactive Chromate on Red Cells. J.Lab.Clin.Med.42 (1953): 358.

Numerof, P. — On the Preparation of Sodium Chromate Cr^{51} for Red Cell Volume Determination. J.Lab.Clin.Med.46 (1955): 484.

Read, R.C. — Studies of Red-Cell Volume and Turnover Using Radiochromium. Description of a New "Closed" Method of Red-Cell-Volume Measurement. New England J.Med.250 (1954): 1921.

Read,R.C., G.W.Wilson — The Use of Radioactive Sodium Chromate to Evaluate the Life Span of the Red Blood Cell in Health and certain Hematologic Disordes. Amer.J.med.Sc.228 (1954): 40.

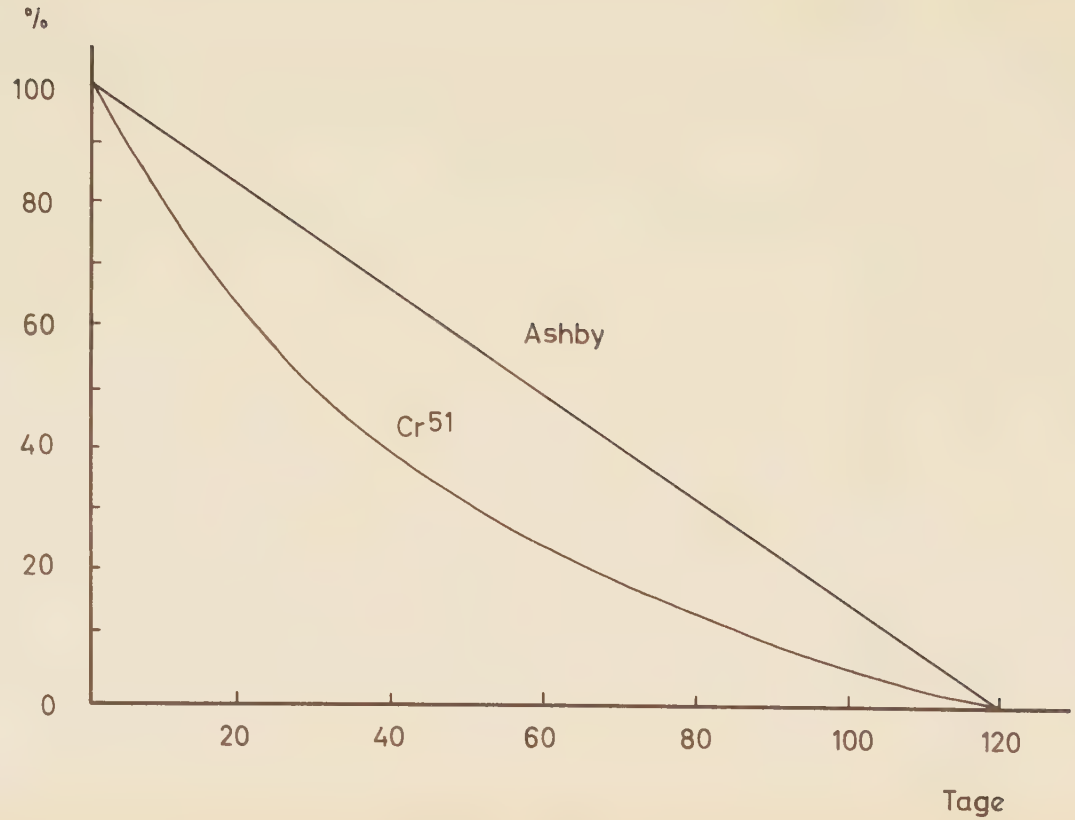
Scheitlin, W. und P.Frick — Erythrozytenüberlebenszeit - Bestimmung mit der Cr^{51}-Methode bei hämolytischen Anämien unter Therapie. Schweiz.med.Wschr.1959: 1328.

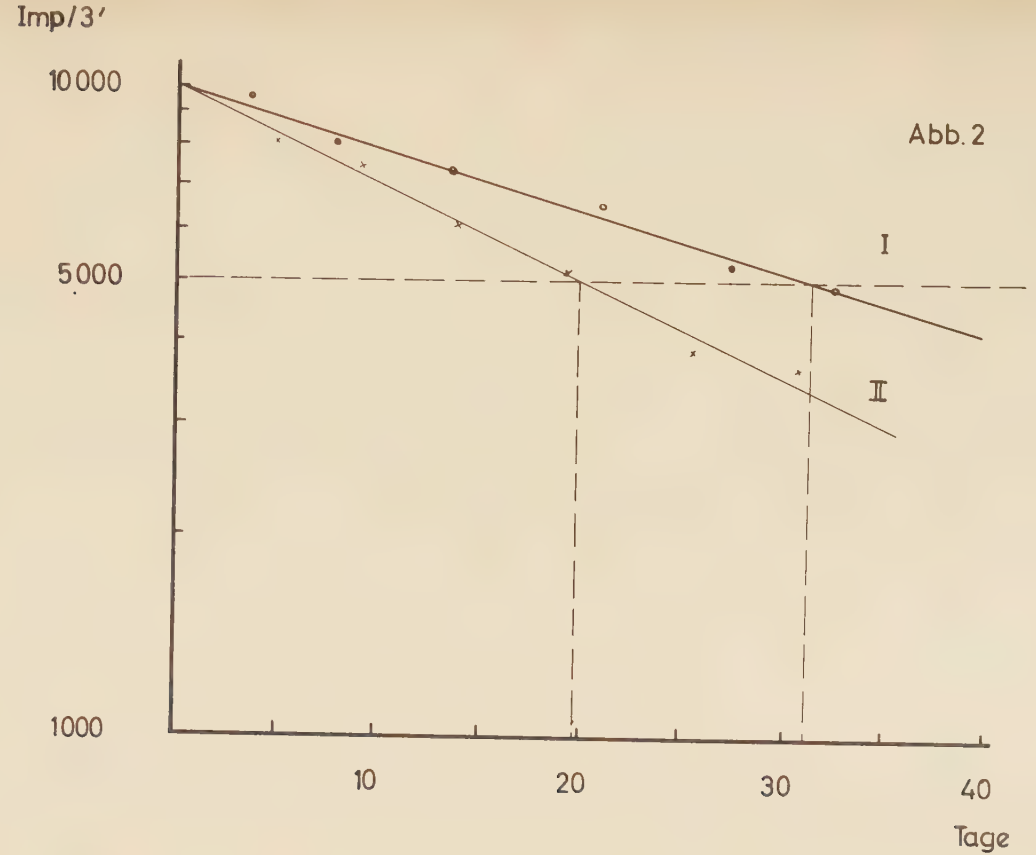
Schlegel,B. und H.Böttner	Untersuchungen zur Lebensdauer transfundierter Erythrozyten bei kranken Menschen. Klin.Wschr. 1951: 525.
Schmidt, H.A.E. und W.Keiderling	Die Lebenszeit Cr^{51}-markierter Erythrozyten bei ikterischen Krankheitsfällen. Klin.Wschr. 1959: 335.
Small,W.J. and M.C.Verloop	Determination of Blood Vulume Using Radioactive Cr^{51}: Modification of the Original Technique. J.Lab.Clin.Med.47 (1956): 255.
Strumia,M.M., L.Taylor,	Uses and Limitations of Survival Studies of Erythrocytes Tagges with Cr^{51}. Blood 10 (1955): 429.
Sudermann,H.J., F.D. White and L.G.Israels	Elution of Cr^{51} from Labelled Hemoglobin of Human Adult and Cord Blood. Science 126 (1957): 650.
Sutherland, D.A., M.S.McCall, M.T.Groves and E.E.Muirhead	The Survival of Human Erythrocytes Estimated by Means of Cells Tagged with Radioactive Chromium;A Study of the Normal State. J.Lab.Clin.Med.43 (1954): 717.
Sutherland,D.A. and M.S.McCall	The Measurement of the Survival of Human Erythrocytes by in vivo Tagging with Cr^{51}. Blood 10 (1955): 646.
Vetter, H., Veall, N.	Radioisotopen-Technik in der klin. Forschung und Diagnostik. München 1960.
Weil, R.	Hemolytic Properties of Organ and Tumour Extracts. J.Med.Research 16 (1907): 287.
Weinstein,D.M. and G.V.Le Roy	Radioactive Sodium Chromate for the Study of Survival of Red Blood Cells. II. The Rate of Hemolysis in Certain Hematologic Disorders. J.Lab.Clin.Med.42 (1953): 368.
Whitelaw,D.M., K.A.Evelyn, P.E. Solvonek and E.Tang	Studies of Erythrocyte Survival in Acute Leukemia. Canad.med.Assoc.J.80 (1955): 944.

Wolf,F. und S.Witte	Zur in vivo-Messung der Erythrozytenlebensdauer mittels der Cr^{51}-Methode bei Gesunden und Kranken. Sdbd.Strahlentherapie 45 (1960):169.
Wolf,F., S.Witte und G.Kleyensteiber	Der Einfluß cytostatischer Behandlung auf die Erythrozytenlebensdauer. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.66 (1960): 1041.
Wolf, F.	Radiochrom in der hämatologischen Forschung und Diagnostik. Folia haematologica, Neue Folge 6 (1961): 1-3.
Wolf,F. und E.Krönert	Die Elution des Markierungsisotops als Unsicherheitsfaktor der Cr^{51}-Methode. Vortrag im 1. int. Sympos. über radioaktive Isotope in der Hämotologie. Freiburg 1961. Nuklearmedizin im Druck.

(Überlebende)

Abb.1




Imp/3'
10000
5000
1000
Abb. 2
I
II
10
20
30
40
Tage

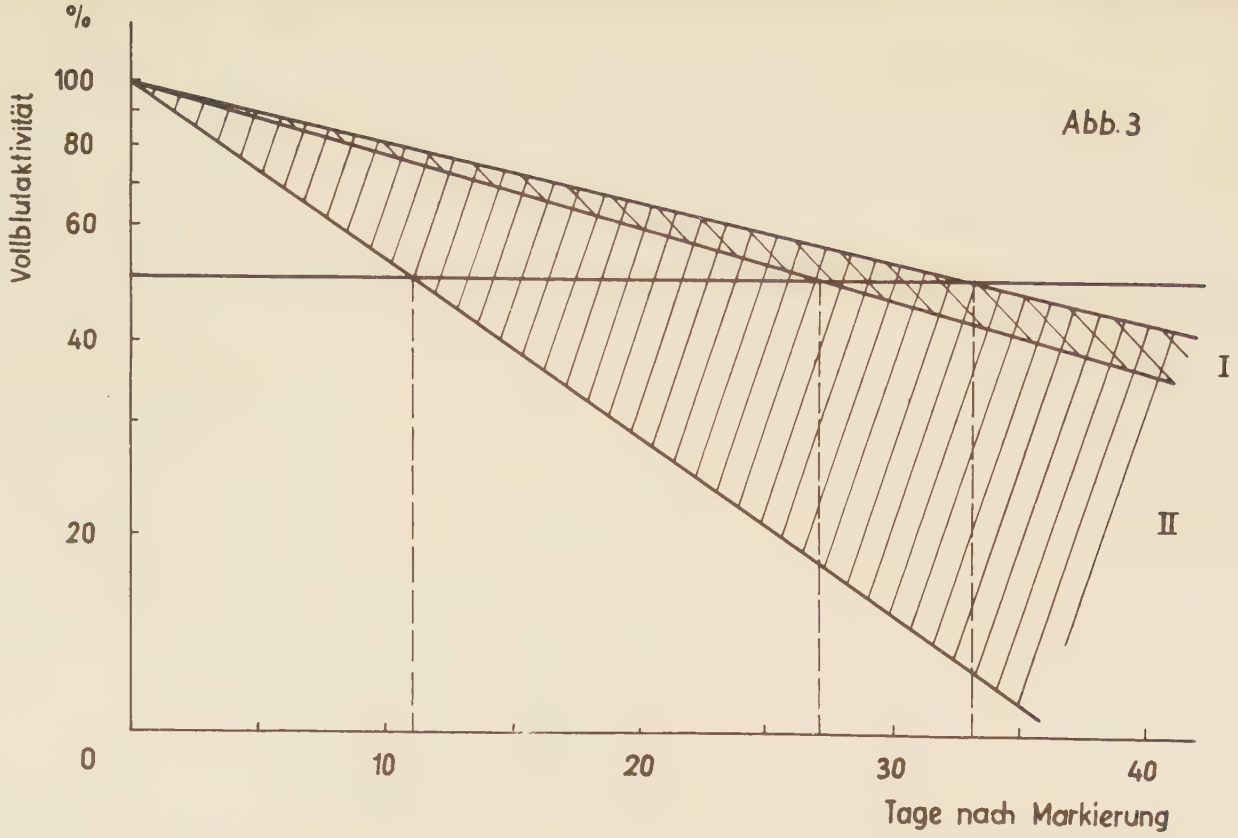

%
100
80
60
40
20
0
Vollblutaktivität
10
20
30
40
Tage nach Markierung
I
II

Abb. 3

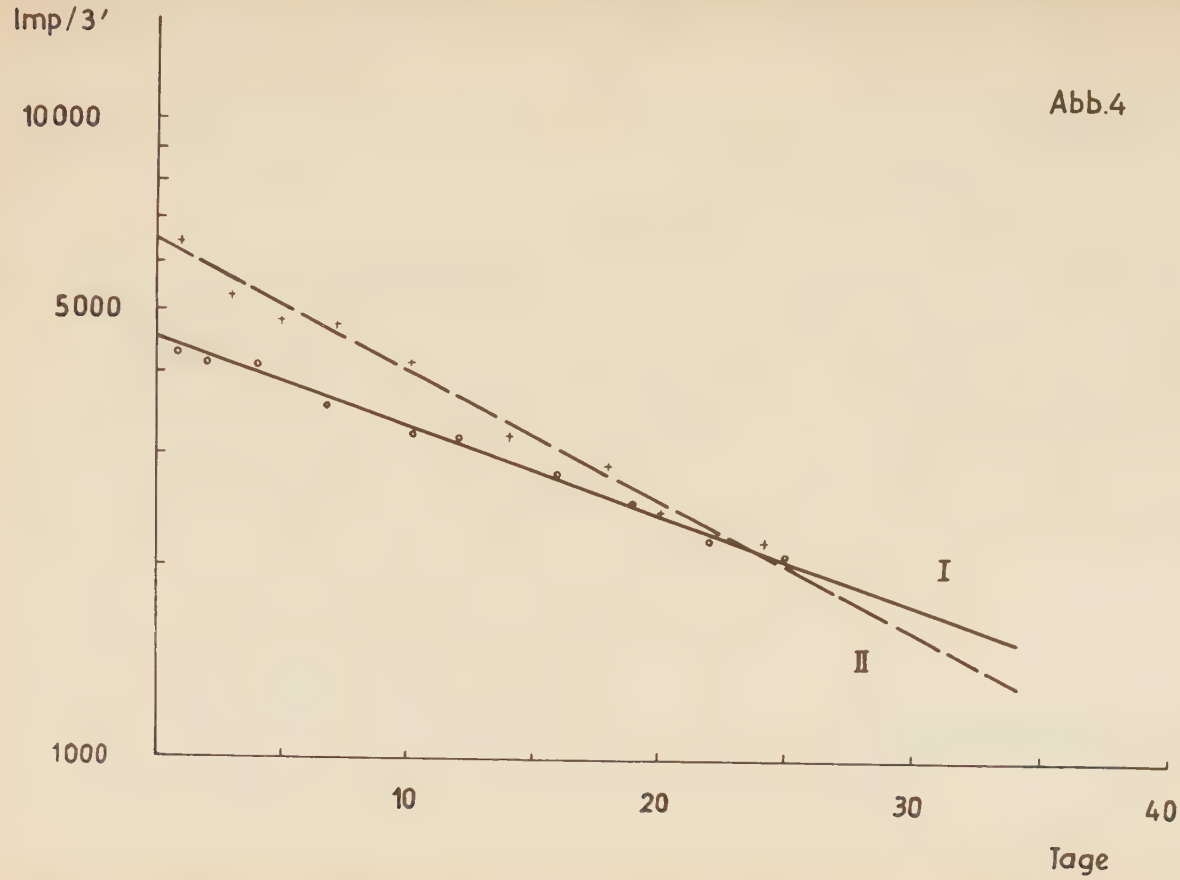
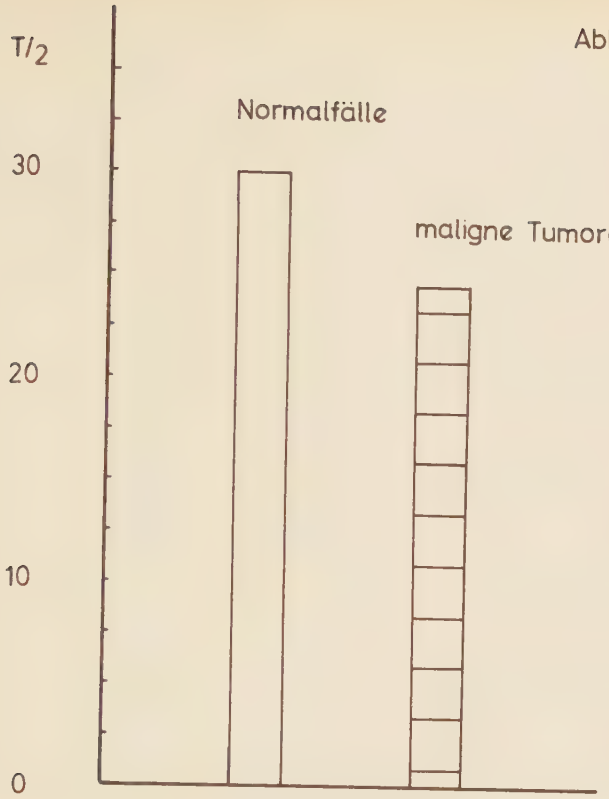


Abb.4

Abb.5


T/2
30
20
10
0
Normalfälle
maligne Tumoren

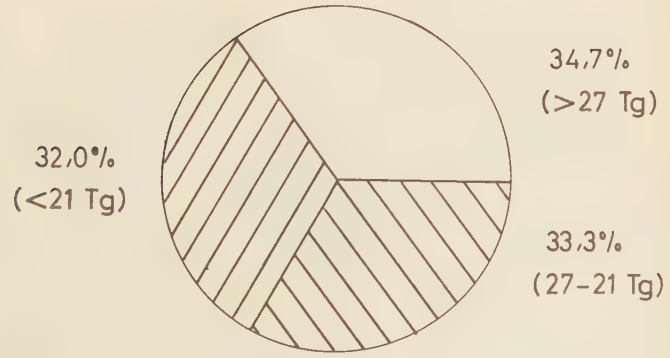
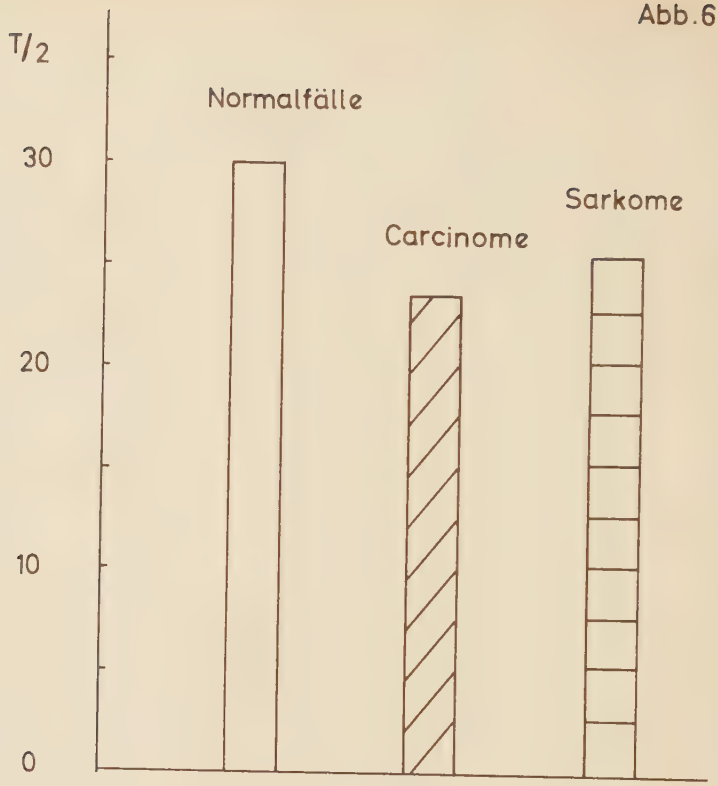
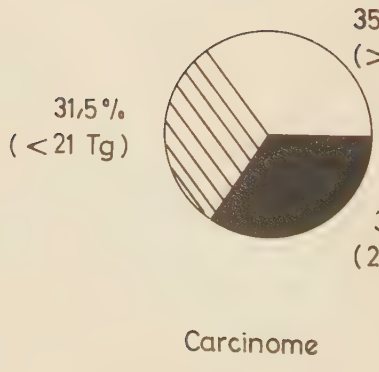

34,7%
(>27 Tg)
32,0%
(<21 Tg)
33,3%
(27-21 Tg)

Abb.6


T/2
30
20
10
0
Normalfälle
Carcinome
Sarkome


35,1 %
(>27 Tg)
31,5 %
(<21 Tg)
33,4 %
(27-21 Tg)
Carcinome

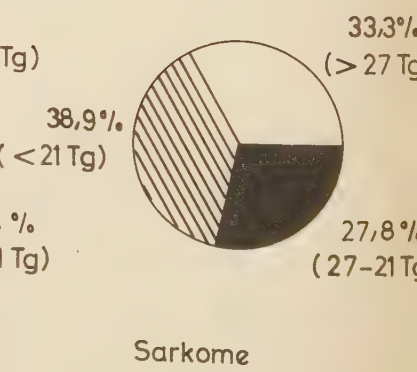
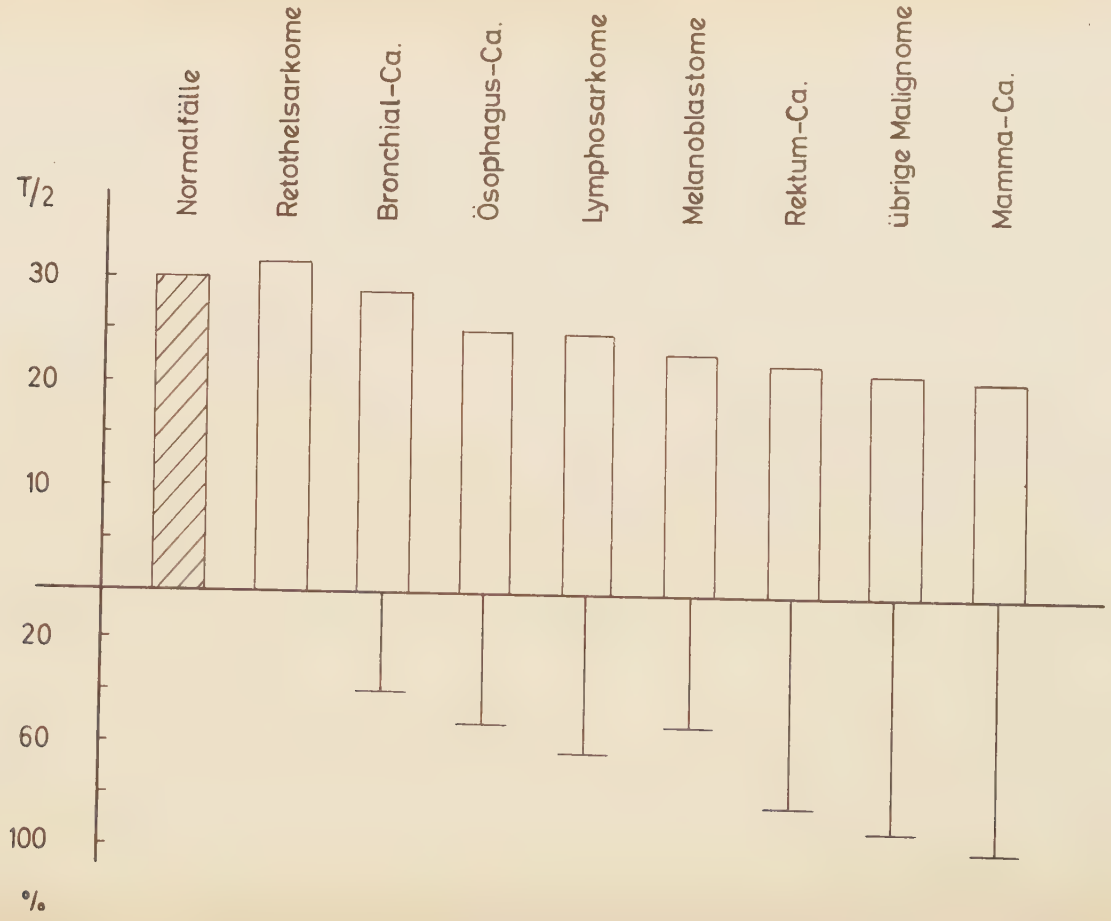
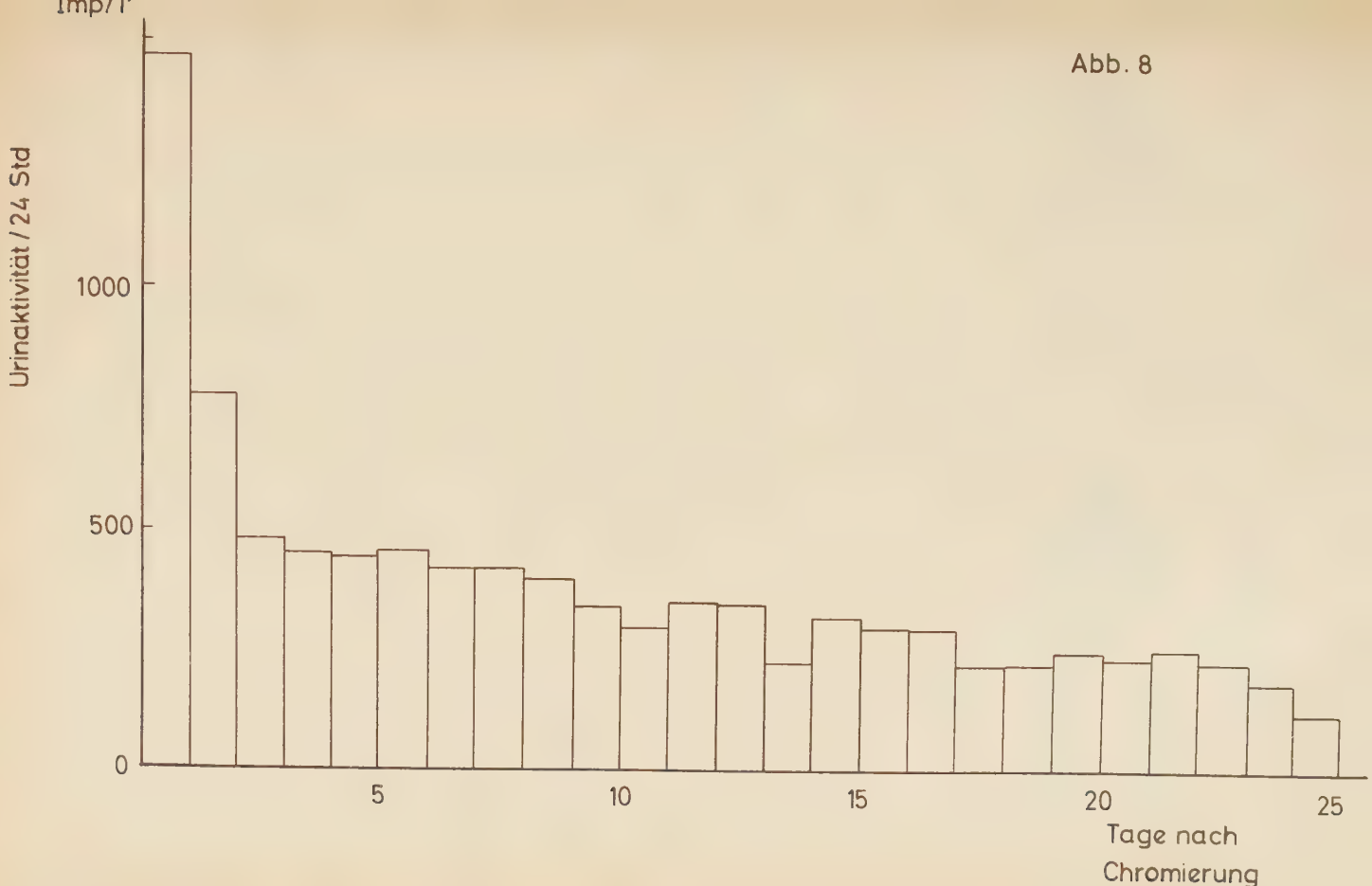

33,3%
(>27 Tg
38,9 %
(<21 Tg)
27,8 %
(27-21 Tg
Sarkome

Abb.7


T/2
30
20
10
20
60
100
%
Normalfälle
Retothelsarkome
Bronchial-Ca.
Ösophagus-Ca.
Lymphosarkome
Melanoblastome
Rektum-Ca.
übrige Malignome
Mamma-Ca.


Imp/l
Abb. 8
Urinaktivität / 24 Std
1000
500
0
5
10
15
20
25
Tage nach
Chromierung

Legenden :

Abb.1: Schematischer Vergleich der Erythrozyten-Verschwinderate zwischen Ashby- und Radiochrom-Technik.

Abb.2: Graphische Darstellung der relatven Erythrozytenhalblebenszeit.
I Normalfall.
II Verkürzte Halblebenszeit.

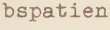
Abb.3: I Normalbereich der Vollblutaktivität bei Radiochromierung.
II Streubreite bei Krebspatienten. 

Abb.4: Relative Erythrozytenhalblebensdauer in einem Falle vor (I) und nach (II) Bestrahlung.

Abb.5: Mittelwert der scheinbaren Erythrozytenlebensspanne der Gesamtzahl der untersuchten Malignompatienten. Häufigkeitsverteilung der normalen, mäßig und stärker verkürzten Fälle.

Abb.6: Mittelwert der scheinbaren Erythrozytenlebensdauer von Carcinom- und Sarkompatienten. Häufigkeitsverteilung normaler, mäßig und stärker verkürzter Fälle.

Abb.7: Relative Erythrozytenlebensspanne bei verschiedenen Krankheitsgruppen. (oben)
Prozentualer Anteil von Untersuchungen mit erniedrigter Halbwertszeit. (unten)

Abb.8: Mittelwert der täglich im Urin ausgeschiedenen Aktivität von 33 Personen nach Radiochromierung.

Herrn Prof. Dr. N. H e n n i n g danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Herrn Dr. F. W o l f danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 27. März 1936 wurde ich, Gottfried Heinrich Harald Drexel als zweiter Sohn des praktischen Arztes Dr. Karl Theodor Drexel und seiner Ehefrau Maria, geb. Zindel in Rosenheim / Oberbayern geboren.

Meine Kindheit und Jugend verbrachte ich in Höhensteig, Gemeinde Stephanskirchen (Landkreis Rosenheim). Die Volksschule besuchte ich in Schloßberg bei Rosenheim.

Im Herbst 1947 trat ich in das humanistische Gymnasium in Rosenheim ein, wo ich im Juli 1956 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität München.

Nach Erlangen kam ich im Wintersemester 1957/58. Hier legte ich im Juli 1959 die ärztliche Vorprüfung ab.

Auch die sechs klinischen Semester hatte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg belegt. Im Winter 1962/63 unterzog ich mich der ärztlichen Prüfung (Staatsexamen), die ich am 5. März 1963 mit der Gesamtnote "gut" bestand.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN